

Aus der Infektionsabteilung (Leiter: Professor Dr. M. Alexander)
der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität
Berlin im Klinikum Westend (Direktor: Professor Dr. G.A. Neuhaus)

LYMPHKNOTEN UND MILZ DER MIT
TOXOPLASMA GONDII INFIZIERTEN
MAUS NACH DESENSIBILISIERENDER
TOXOPLASMINBEHANDLUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Detlev Lerch

aus Posen

1972

Aus der Infektionsabteilung (Leiter: Prof.Dr.M.Alexander)
der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität
Berlin im Klinikum Westend (Direktor: Prof.Dr.G.A.Neuhaus)
=====

LYMPHKNOTEN UND MILZ DER MIT
TOXOPLASMA GONDII INFIZIERTEN
MAUS NACH DESENSIBILISIERENDER
TOXOPLASMINBEHANDLUNG

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Detlev Lerch

aus Posen

Referent: Professor Dr.med.M. A l e x a n d e r

Korreferent: Professor Dr.med.U. G r o s s



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 23. März 1972

Disposition

	Seite
Fragestellung	1
Eigene Untersuchungen	6
Methodik:	
A Infektion der Tiere	6
B Sterblichkeit der Tiere	6
C Applikationsmodus des Toxoplasmins	7
D Auswertung der getöteten Tiere	9
1. Nachweis der Infektion	10
2. Histologische Technik	10
3. Messen und Wiegen	11
a) Größe	11
b) Gewicht	11
Ergebnisse	12
1. Infektionsnachweis	12
2. Größe und Gewicht	12
Ergebnisse bei den Kontrolltieren	13
3. Histologie von Lymphknoten und Milz	15
a) Lymphknoten der Serie A	15
b) Lymphknoten der Serie B	16
c) Lymphknoten der Serie C	16
d) Lymphknoten der Serie D	17
e) Lymphknoten der Serie E	17
f) Milzen der Serien A - E	18
Ergebnisse bei den Kontrolltieren	19
a) Lymphknoten der Serie C	19
b) Lymphknoten der Serie E	19
Diskussion und Schlußfolgerungen	21
Zusammenfassung	26
Tabellen und Kurven	29
Literatur	42



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Fragestellung

Die Lymphknotentoxoplasmose ist die häufigste Verlaufsform einer erworbenen Toxoplasmoseerkrankung und hat deshalb unter allen klinischen Verlaufsformen in Bezug auf Diagnostik und Therapie das meiste Interesse gefunden. Die Lymphknotenschwellungen wurden zu einem der ersten Symptome, die den Weg zur Diagnose zeigten. Am Verhalten der Lymphknoten mißt man auch heute noch maßgeblich Erfolg oder Mißerfolg einer Therapie. Prädilektionsstellen der vergrößerten Lymphknoten sind Hals und Nacken (BEVERLEY und BEATTIE, ROTH und PIEKARSKI, PIRINGER-KUCHINKA, KABELITZ, COUVREUR und DESMONTS). Die Knoten sind gut abgrenzbar und auf der Unterlage verschieblich, gewöhnlich indolent, allenfalls im Beginn etwas schmerzhaft. In der Regel werden sie nicht größer als kirsch- bis walnußgroß und zeigen keine Tendenz zu Einschmelzung oder Fistelbildung. Über die Dauer von Lymphknotenvergrößerungen werden unterschiedliche Angaben gemacht. MARTIN und THALHAMMER, PIRINGER-KUCHINKA sprechen von wenigen Wochen bis Monaten, SIIM gibt 3 - 6 Monate an, GENZ nennt 6 - 8 Monate und verschiedene Autoren konnten die Lymphknotenschwellungen länger als ein Jahr beobachten (FALK und WALTERSDORFER-HINRICHS, KANZOW und LENZ).

Die Infektion mit *Toxoplasma gondii* hinterläßt eine Überempfindlichkeit der Haut gegen Toxoplasmin in Form einer allergischen Reaktion vom verzögerten Typ, wie wir ihn bei der Tuberkulintestung finden. Toxoplasmin ist ein aus Peritonealexsudat von intraperitoneal mit BK und P-Stämmen des Protozoons infizierten Mäusen entwickeltes Antigen. Vier bis fünf Tage nach der Infektion wird die Peritonealflüssigkeit abgesaugt und zentrifugiert. Das Sediment wird in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert und zur Abtötung der Toxoplasmen und accidenteller Verunreinigungen UV-Licht ausgesetzt. Zum Aufbrechen der Organismen wird

die Suspension schnell abwechselnd in einem Kohlendioxid-Eis-Alkohol-Gemisch etwa fünf- bis zehnmal gefroren und wieder aufgetaut. Anschließend wird eine 1:1000 Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt und Phenol als Konservierungsstoff hinzugegeben.

Die Erkenntnis über das Ablaufen einer Antigen-Antikörperreaktion wurde schon 1948 von FRENKEL zur diagnostischen Anwendung als Intradermaltest (IDT) genutzt. Dieser konnte jedoch nur Aufschluß geben, ob eine Auseinandersetzung des Körpers mit Toxoplasmen stattgefunden hatte oder nicht und damit den Durchseuchungsgrad der Bevölkerung erfassen. Mit dem SABIN-FELDMANN-Test (SFT) und der Komplement - bindungsreaktion (KBR) sind serologische Testverfahren entstanden, die durch Titeranstieg oder -abfall die Auseinandersetzung des Körpers mit den Erregern widerspiegeln und

- 1) im Falle der manifesten Erkrankung den Verlauf und eventuellen Therapieerfolg dokumentieren
- 2) bei Kontaktpersonen ohne klinische Manifestation auf eventuelle Risiken hinweisen (z.B. gynäkologische Komplikationen).

Der Durchseuchungsgrad hat sich als unerwartet hoch herausgestellt und wird von verschiedenen Untersuchern zwischen 50 und 80 % angegeben (z.B. THALHAMMER 59 %, SABIN-FELDMANN 50 - 70 %), wobei der Durchseuchungsgrad in ländlichen Regionen entsprechend den vermehrten Infektionsquellen höher ist.

Warfen das polymorphe klinische Erscheinungsbild, die diagnostische Klärung und der hohe Durchseuchungsgrad der Bevölkerung viele Probleme auf, so waren diese beim Entwickeln wirksamer Therapiemethoden nicht geringer.

Die heute anerkannte Therapie besteht in einer kombinierten Gabe von diversen Sulfonamiden (besonders Sulfadiazin = Solu-Supronal® und Pyrimethamin = Daraprim®). Antibiotika zeigten keine Wirksamkeit (CARMINATI, FRANKE, FRENKEL, JACOBS, NELSON u.a.), so daß man die zusätzliche Gabe von Tetracyclinen wieder verließ. Aber auch die Wirksamkeit der Sulfonamide und des Pyrimethamins ist begrenzt, erreicht sie doch nur die extrazellulären Formen der Protozoen, die wir in den ersten vier Wochen einer frischen Infektion oder bei akut verlaufenden Rezidiven finden. Bei den chronisch verlaufenden Toxoplasmosen sind die Erreger intrazellulär in Pseudozysten und bei stärkerer hyperergischer Reaktion des Körpers in regelrechten Zysten nachweisbar, die für eine herkömmliche Therapie nicht erreichbar sind.

Die Auslösbarkeit einer allergischen Hautreaktion durch ein Antigen (Toxoplasmin) ließ die Vermutung aufkommen, daß im Organismus durch die Toxoplasmen eine allergische Reaktion in Gang gebracht und unterhalten werde, die evtl. mehr als die direkte Einwirkung der Erreger für einen grossen Teil der klinischen Symptomatik besonders bei chronischen Verlaufsformen verantwortlich sei. Dies führte schon 1949 zu desensibilisierenden Therapieversuchen mittels der Applikation von steigenden Antigenkonzentrationen (FRENKEL).

1958 suchten sich JIRA, JIROVEC, FENCL, BLAHA und BOZDECH für diese Behandlung drei Gruppen von Patienten aus (insgesamt 52 Fälle).

- 1) Augenkranke mit rezidivierenden oder chronischen Entzündungen des Augeninneren
- 2) Frauen mit rezidivierenden Spontanaborten
- 3) Patienten mit sogenanntem pseudoneurasthenischem Syndrom.

Bei allen Patienten mußte die Toxoplasmoseinfektion als entscheidende Krankheitsursache angesehen werden, da bei ihnen IDT, KBR sowie SFT positiv oder stark positiv waren. Trotz der berichteten Erfolge blieb diese Therapie umstritten und nur besonderen Patientengruppen vorbehalten.

Ausgehend von dem Gedanken, daß eine Desensibilisierungstherapie mit Toxoplasmin mit wesentlich geringeren Dosen beginnt als z.B. beim IDT appliziert wird und somit eine Verschlechterung des klinischen Krankheitsbildes bei den schwächsten Konzentrationen nicht zu erwarten sei, führte ALEXANDER 1965/66 an 17 Personen Desensibilisierungsversuche durch. Diese Patienten waren alle ungefähr drei Monate vorher mit der üblichen Chemotherapie (Daraprim® und Solu-Supronal®) behandelt worden. Die Ergebnisse dieser Therapie waren nicht befriedigend, so daß man eine Desensibilisierung anschloß, denn nach WEISSER führt eine Wiederholung der Kur nur bei echten Rezidiven zum Erfolg. Mehr als zwei Kuren brachten keinen Erfolg. Die Patienten zeigten unter der Desensibilisierungstherapie die in der Tabelle 1 (s.S.5) aufgeführten Nebenwirkungen. Neben den allgemeinen, lästigen subjektiven Beschwerden, die eine gewisse Verwandtschaft mit dem genannten pseudo - neurasthenischen Syndrom aufwiesen, erregten besonders die Lymphknotenvergrößerungen unter der Toxoplasmintherapie bei zwei Patienten das Interesse, so daß die Lymphknoten von infizierten und mit Toxoplasmin desensibilisierten Mäusen 1.größen- und gewichtsmäßig und 2.histologisch unter einer der menschlichen genau adäquaten Therapie untersucht werden sollten, da im Tierexperiment bisher nur kurzzeitige, in der Relation zum Tiergewicht extrem hohe Dosen zur Anwendung kamen, bei denen eine dosisabhängige Eigentoxizität oder Phenoltoxizität nicht auszuschließen war (RUTSCH, 1968).

Tabelle 1 Nebenwirkungen unter Desensibilisierungstherapie

17 Gesamtfälle 1965

Nervosität	16
Kopfschmerzen	13
Durst	7
Hautausschläge	6
Gliederschmerzen	6
Augenbrennen	7
Würgegefühl	5
Hautrötungen Injektionsstelle	3
Temperatur	3
Leukozytose	3
Gewichtsverlust	3
Libido	2
Müdigkeit	2
Augenverschlechterung	2
Lymphknotenvergrößerung	2
Lymphoidzellen	2
Kribbeln	2
Schmerzen im Unterbauch	2
Regelstörungen	2
Flimmern vor den Augen	2
Halsschmerzen	2
Juckreiz	1
Ikterus	1
Angstgefühl	1
Schweißausbruch	1
Haarausfall	1
Herzklopfen	1

Eigene Untersuchungen

Methodik:

A Infektion der Tiere

Am 1. Juni 1966 wurden 200 weiße Mäuse des gleichen Stammes (NMRI = Navy Medical Research Institute) mit einem Durchschnittsgewicht von 20 g aus eigener Zucht des Robert-Koch-Institutes Berlin mit *Toxoplasma gondii* infiziert. Die Tiere waren zum Zeitpunkt der Infektion 6 Wochen alt. Sie wurden infiziert, indem ihnen Gehirnbrei sicher infizierter Tiere in physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert wurde. Jedem Tier wurde ein cm^3 dieser Emulsion mit ca 20 - 30 Zysten mit möglichst dünner Kanüle ins Abdomen appliziert. Die Tiere wurden für die nächsten zwei Monate in Käfigen zu 20 Stück unter möglichst gleichen Bedingungen gehalten. Während dieser Zeit kann man mit einem sicheren Angehen der Infektion rechnen.

B Sterblichkeit der Tiere

Von den 200 infizierten Tieren verstarben bis zum Beginn der Injektionen nach zwei Monaten 87 Tiere = 43,5 % an den Folgen der Infektion. Diese Quote ist für einen Inzuchtstamm als im Bereich der Norm liegend anzusehen. Zur Auswertung nach 40 Injektionen = 120 Tagen gelangten 80 infizierte Tiere = 40 %. Die restlichen Mäuse, die die ersten zwei Monate überlebten, zeigten somit eine größere Resistenz gegenüber der Toxoplasmoseinfektion. Es verstarben während der folgenden vier Monate der Versuchsdauer nur 33 Tiere = 16,5 %, obwohl sie zusätzlich durch das Injektionstrauma belastet waren.

C Applikationsmodus des Toxoplasmins

Zwei Monate nach Infektion der Tiere wurde mit der sub - kutanen Applikation des Toxoplasmins in größter Verdünnung (= geringster Konzentration) begonnen. Es wurden dabei jedem Tier an jedem dritten Tage 1 ml der mit steriler physiologischer NaCl-Lösung verdünnten Toxoplasminstamm- lösung mit möglichst dünner Injektionskanüle unter die hintere Bauchhaut gespritzt, möglichst in die Nähe der wegen der Präparation günstig liegenden Bauchwandlymphknoten, um so eine möglichst hohe Resorptionsquote durch das Organ zu erreichen. Dieses liegt bei der Maus an der seitlichen Bauchwand an einem durch zwei Gefäßzusammenflüsse markierten Punkt. Sie liegen dort in eine unterschiedlich gro- se Menge Fettgewebe eingebettet. Die Toxoplasminlösung wird gemäß dem von der Firma Heyl für die therapeutische Desensibilisierung des Menschen herausgegebenen Schema jeden dritten Tag mit steigender Konzentration abwechselnd in die Nähe des rechten oder linken Bauchwandlymphknotens appli- ziert, um die lokale Irritation möglichst gering zu halten. (Dosierungsschema der Fa.Heyl s.Tab.2).

Bei einem Durchschnittsgewicht der Mäuse von ca 20 g mußten wir zusätzlich um den Faktor 3000 verdünnen, adäquat einem angenommenen Durchschnittsgewicht eines erwachsenen Patienten von 60 kg. (Dieses etwas gering erscheinende Durchschnittsgewicht wurde angenommen, da es sich meist um Patienten jüngeren Alters handelte). Die Versuchsdauer betrug 120 Tage = 40 Injektionen.

Tabelle 2 Dosierstabelle für die Toxoplasmin-Desensibilisierung

Serienpackung O (null)

Verdünnung

0,1 ml Stammlösung O (= 1:500 000)	+ 0,9 ml physiol.NaCl-Lösung	= 1 ml, 1:5 000 000
0,2 ml "	+ 0,8 ml "	= 1 ml, 1:2 500 000
0,3 ml "	+ 0,7 ml "	= 1 ml, 1:1 666 660
0,4 ml "	+ 0,6 ml "	= 1 ml, 1:1 250 000
0,5 ml "	+ 0,5 ml "	= 1 ml, 1:1 000 000
0,6 ml "	+ 0,4 ml "	= 1 ml, 1: 833 330
0,7 ml "	+ 0,3 ml "	= 1 ml, 1: 714 290
0,8 ml "	+ 0,2 ml "	= 1 ml, 1: 625 000
0,9 ml "	+ 0,1 ml "	= 1 ml, 1: 555 000
1,0 ml "		1: 500 000

Serienpackung I

Verdünnung

0,1 ml Stammlösung I (= 1:50 000)	+ 0,9 ml physiol.NaCl-Lösung	= 1 ml, 1: 500 000
0,2 ml "	+ 0,8 ml "	= 1 ml, 1: 250 000
0,3 ml "	+ 0,7 ml "	= 1 ml, 1: 166 666
0,4 ml "	+ 0,6 ml "	= 1 ml, 1: 125 000
0,5 ml "	+ 0,5 ml "	= 1 ml, 1: 100 000
0,6 ml "	+ 0,4 ml "	= 1 ml, 1: 83 333
0,7 ml "	+ 0,3 ml "	= 1 ml, 1: 71 429
0,8 ml "	+ 0,2 ml "	= 1 ml, 1: 62 500
0,9 ml "	+ 0,1 ml "	= 1 ml, 1: 55 500
1,0 ml "		1: 50 000

Serienpackung II

Verdünnung

0,1 ml Stammlösung II (= 1:5 000)	+ 0,9 ml physiol.NaCl-Lösung	= 1 ml, 1: 50 000
0,2 ml "	+ 0,8 ml "	= 1 ml, 1: 25 000
0,3 ml "	+ 0,7 ml "	= 1 ml, 1: 16 666
0,4 ml "	+ 0,6 ml "	= 1 ml, 1: 12 500
0,5 ml "	+ 0,5 ml "	= 1 ml, 1: 10 000
0,6 ml "	+ 0,4 ml "	= 1 ml, 1: 8 333
0,7 ml "	+ 0,3 ml "	= 1 ml, 1: 7 143
0,8 ml "	+ 0,2 ml "	= 1 ml, 1: 6 250
0,9 ml "	+ 0,1 ml "	= 1 ml, 1: 5 550
1,0 ml "		1: 5 000

Serienpackung III

Verdünnung

0,1 ml Stammlösung III (= 1: 500)	+ 0,9 ml physiol.NaCl-Lösung	= 1 ml, 1: 5'000
0,2 ml "	+ 0,8 ml "	= 1 ml, 1: 2 500
0,3 ml "	+ 0,7 ml "	= 1 ml, 1: 1 666
0,4 ml "	+ 0,6 ml "	= 1 ml, 1: 1 250
0,5 ml "	+ 0,5 ml "	= 1 ml, 1: 1 000
0,6 ml "	+ 0,4 ml "	= 1 ml, 1: 833
0,7 ml "	+ 0,3 ml "	= 1 ml, 1: 714
0,8 ml "	+ 0,2 ml "	= 1 ml, 1: 625
0,9 ml "	+ 0,1 ml "	= 1 ml, 1: 555
1,0 ml "		1: 500

D Auswertung der getöteten Tiere

Die Tötung der infizierten Tiere erfolgte zeitlich nach folgendem Schema:

Tabelle 3

<u>Serie</u>	<u>Nr.</u>	<u>Anzahl</u>	<u>Zahl d.Inj.</u>	<u>= Tage</u>	<u>Therapie</u>
A	1 - 6	6	7	21	infiz. + Toxoplasmin
B	1 - 6	6	14	42	infiz. + Toxoplasmin
C	1 - 6	6	20	60	infiz. + Toxoplasmin
	7 - 8	2	-	60	infiz. + Ø
	9	1	-	60	Ø infiz. + Ø
	10	1	20	60	Ø infiz. + NaCl (0,9%)
	11	1	20	60	infiz. + NaCl (0,9%)
D	1 - 29	29	30	90	infiz. + Toxoplasmin
E	1 - 10	10	40	120	Ø infiz. + NaCl (0,9%)
	11 - 17	7	-	120	Ø infiz. + Ø
	18 - 22	5	-	120	infiz. + Ø
	23 - 27	5	40	120	infiz. + NaCl (0,9%)
	28 - 47	20	40	120	infiz. + Toxoplasmin
L	1 - 3	3	-	120	Ø infiz. + Ø

102

102 Tiere gelangten zur Auswertung.

80 davon waren infiziert.

67 waren infiziert und wurden mit Toxoplasmin behandelt.

13 dienten als infizierte Kontrolltiere.

22 Tiere waren nicht infizierte Kontrolltiere.

Die nichtinfizierten Kontrolltiere (nichtinfiziert, nicht infiziert + NaCl) werden in einem besonderen Raum gehalten. Die Wirkung von Toxoplasmin auf nichtinfizierte Tiere wird in einer parallel laufenden Doktorarbeit (GORSKI) untersucht, auf die ich mich als weiteren Kontrollbefund beziehen möchte.

Verstorbene, nicht getötete Tiere, konnten zu Untersuchungen nicht verwandt werden, da bereits eine Stunde nach Todeseintritt und evtl. schon agonal lytische Lymphknotenveränderungen auftreten, die eine genaue histologische und gewichtsmäßige Beurteilung unmöglich machen. Die Tötung der Tiere erfolgte in einem kurzen, leichten Ätherrausch durch Dekapitation.

1. Nachweis der Infektion

- a) Das dabei austretende Blut wurde aufgefangen und zum Infektionsnachweis durch SFT und KBR benutzt.
- b) Zystennachweis im Gehirn: Nach Herauspräparieren des Gehirns wurde dieses mit physiologischer Kochsalzlösung in einen Erlmayerkolben gefüllt, mit Glasperlen längere Zeit geschüttelt und so mechanisch zerkleinert. In der so entstandenen Emulsion lassen sich die mit Erregern gefüllten Zysten des Gehirns, die unversehrt bleiben, weil sie resistenter sind als das umgebende Zellmaterial, unter dem Mikroskop ohne weitere Färbung sicher nachweisen.

2. Histologische Technik

Nach sorgfältigem Herauspräparieren der Bauchwandlymphknoten aus dem umgebenden Fettgewebe wurden sie mit einem Tropfen steriler physiologischer Kochsalzlösung versehen, um ein Austrocknen und damit einen Gewichtsverlust zu verhindern. Danach erfolgte Wiegen und Messen, bevor die Lymphknoten in die Fixationsflüssigkeit, bestehend aus einer mit einem Na-K-Phosphatpuffer auf einen pH-Wert von 7,2 eingestellten CaCl_2 -Formalinlösung, eingebracht werden. Nach Wässerung und Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe und Behandlung mit Methylbenzoat und Benzol wurden die Organe in hartes Paraffin (Schmelzpunkt $56 - 58^\circ\text{C}$) eingebettet. Die gleiche Methode wurde bei Präparation und Fixation der Milzen angewandt. Von den Lymphknoten und Milzen wurden mit dem Mikrotom 3 μ dicke Schnitte angefertigt und diese mit Hämatoxylin-Eosin und Giemsa-Gemisch gefärbt.

3. Messen und Wiegen

a) Größe: Nach der Freipräparation des Lymphknotens wurde dieser mit einem Tropfen physiologischer NaCl-Lösung versehen, dann gemessen und gewogen. Mit einem Stechzirkel wurde versucht, Länge, Breite und Höhe des Organs abzugreifen und auf einer Schublehre auszumessen. Die zweite und dritte Dimension mußten jedoch unberücksichtigt bleiben wegen der unzureichenden Genauigkeit der Meßmethode.

b) Gewicht: Die Lymphknoten und Milzen wurden auf einer Analysewaage gewogen (Reproduzierbarkeit $\pm 0,01$ mg).

Ergebnisse

1) Infektionsnachweise

- a) 11e Tiere wiesen im Sabin-Feldmann-Test (SFT) einen Titer von mehr als 1:8000 auf. Die Titerhöhe wurde bei den untersuchten Tieren nicht weiter verfolgt, da sie in dieser Höhe klar beweisend ist.
- b) Die Titer der Komplementbindungsreaktion (KBR) zeigten ebenfalls positive bis stark positive Ergebnisse.
- c) Der Zystennachweis im Gehirn gelang bei allen Tieren bis auf 2, bei denen er fraglich war. Das entspricht einer Genauigkeit von über 97,5 %.

Damit ist das Angehen der Infektion bei den infizierten Tieren mit hoher Wahrscheinlichkeit garantiert.

2) Größe und Gewicht

a) Größe:

Wegen der unzureichenden Meßgenauigkeit konnte bei den Lymphknoten nur der Längsdurchmesser bestimmt werden. Da eine rauminhaltliche Erfassung des Lymphknotens selbst bei annähernd genügender Genauigkeit grob unvollkommen wäre

- (1. wegen der asymmetrisch-sphärischen Gestalt des Lymphknotens,
2. wegen der Veränderlichkeit von Breite und Höhe durch das Aufbringen des Organs auf eine feste Unterlage infolge seiner Elastizität), muß die uns für empfindliche Körper dieser Größenordnung zur Verfügung stehende Meßmethode als insuffizient angesehen werden. Der verbleibende, eventuell brauchbare Wert des Längendurchmessers gibt wegen der asymmetrischen räumlichen Form des Lymphknotens keine Aufschlüsse über eine volumemäßige Zunahme des Organs. Es wurde deshalb auf eine Auswertung dieser Meßwerte verzichtet.

b) Gewicht:

ba) Die Lymphknotengewichte zeigen mit steigender Menge applizierten Toxoplasmins eine ständige Zunahme, die jedoch nicht linear, sondern schubweise verläuft (s.Kurve I).

Die Kurve, die die Gewichtszunahme in der Zeit angibt, zeigt zwischen der Serie C (20 Injektionen) und D (30 Injektionen) die größte Steilheit. Das Durchschnittsgewicht steigt von 3,8 mg auf 6,0 mg. Das ist eine Zunahme von 58 %. Während der nächsten 10 Injektionen (= 30 Tage), zwischen Serie D und E, verflacht die Kurve dann auffällig, obwohl die Durchschnittsmausgewichte weiterhin eine fast lineare Zunahme verzeichnen.

bb) Die Durchschnittswerte der Milzgewichte zeigen einen ungleichmäßigen Verlauf (s.Kurve II). Nach relativ unbedeutenden Gewichtszu- und abnahmen fällt jedoch das geringe Durchschnittsgewicht der letzten Serie E (40 Injektionen) auf, das erheblich unter dem Ausgangswert der Serie A (7 Injektionen) liegt.

bc) Die Mausgewichte zeigen während der gesamten Versuchsdauer trotz Belastung durch Infektions- und Injektionstrauma eine ständige, fast lineare Zunahme (s.Kurve III).

Ergebnisse bei den Kontrolltieren (s.Tabellen 3,4,6,
7,9,10)

ba₁) Die Lymphknotendurchschnittsgewichte der nicht-infizierten Tiere (nichtinfiziert, nichtinfiziert + 0,9% NaCl) liegen in der Serie C (20 Injektionen) höher als bei den infizierten und mit Toxoplasmin behandelten Tiere. In der Serie E (40 Injektionen) sind sie etwa gleich hoch wie

die der toxoplasminbehandelten. Die infizierten Kontrolltiere ohne Toxoplasmininjektionen (nur infiziert, infiziert + NaCl 0,9 %) haben jedoch in der Serie C ein niedrigeres Durchschnittsgewicht, in der Serie E dagegen ein deutlich höheres Gewicht.

- bb₂) Die Milzdurchschnittsgewichte der nicht infizierten Tiere (nicht infiziert, nicht infiziert + 0,9% NaCl) liegen in der Serie C relativ niedrig und weisen damit sehr ähnliche Werte wie in der Serie E auf, wogegen die Gewichte der infizierten Tiere in beiden Serien C und E gleichbleibend erhöht sind.
- bc₃) Die Mausdurchschnittsgewichte der nicht infizierten Kontrolltiere liegen in den Serien C und E deutlich über denen der infizierten Tiere. Die Injektion mit 0,9 %iger NaCl-Lösung wurde in den Ergebnissen nicht sichtbar.

3. Histologie von Lymphknoten und Milz

- a) Die Lymphknoten der Serie A weisen nach 7 Toxoplasmininjektionen (= 21 Tagen) eine Zellvermehrung auf und sind im Rinden- und Markparenchym gleichsinnig reaktiv abgewandelt. Als Zeichen dafür findet sich eine allgemeine Vermehrung mittlerer und großer Lymphozyten. Vergrößerte Reticulumzellen, reife Plasmazellen und deren Vorstufen sind ebenfalls vermehrt sichtbar. Ferner treten disseminiert größere Rundzellen auf mit einem schwach bis mäßig stark basisch färbbaren Zytoplasma und mäßig dichtem Chromatin sowie einigen distinkten Nukleolen des Kerns. Die letztgenannten Zellen werden als funktionell in der Struktur abgewandelte Elemente angesehen, deren Herkunft und Funktion nicht klar aus der Struktur zu erschließen ist. Die in Rinde und Mark befindlichen reifen Plasmazellen könnten sich aus solchen Übergangszellen entwickelt haben. Weiterhin zeigen sich herdförmig größere Lymphozyten, wogegen die Zahl der kleinen Lymphozyten insgesamt, besonders aber in der Rindenregion stark reduziert ist. Die in mäßiger Zahl in der Rinde lokalisierten Sekundärknötchen sind relativ klein und von einem schmalen, unscharf begrenzten, nur aus kleinen und mittleren Rundzellen bestehenden Lymphozytenwall umgeben. In der Rinde sind kleinstherdige Proliferate von großen, zytoplasmareichen Reticulumzellen, die eine lockere Chromatinstruktur der Kerne und ein nur schwach färbbares, lockeres Zytoplasma und vereinzelte kleine Trümmer von Zellen und Kernen aufweisen, entstanden. Diese reticulumzelligen Proliferate sind denjenigen der menschlichen Lymphknotentoxoplasmose sehr ähnlich (LENNERT, 1963; PIRINGER, 1953). Stellenweise ist eine Auflockerung des Gewebes zu erkennen, die Rand-, Intermediär- und Marksinus sind jedoch eng und die Sinusreticulumzellen treten nicht besonders in Erscheinung. Das Endothel der postkapillären Venen ist mäßig

erhöht und besteht aus zytoplasmareichen Elementen. Das Lumen der Venen ist etwas verkleinert. In der Umgebung dieser Gefäße liegen vergrößerte Rund- und Übergangszellen. An wenigen Stellen ist die Lymphknotenkapsel verdickt und gering von Lymphozyten und Histiozyten infiltriert.

b) Die Lymphknoten der Serie B zeigen nach 14 Toxoplasmininjektionen (= 42 Tagen) ähnliche zelluläre und gewebliche Veränderungen wie die Lymphknoten der Serie A. Neben einer Vermehrung der Reticulumzellen gibt es sich wohl von diesen ableitende, große und gelappte, zum Teil doppelkernige Zellen mit vermehrtem Zytoplasma. Die Zahl der kleinen Lymphozyten ist weiterhin vermindert, besonders auffällig ist die geringe Dichte der kleinen Rundzellen in der Rinde. Auch in dieser Serie enthält die Rinde in mäßiger Anzahl reticulumzellige Proliferate. Die Markstränge sind aktiviert, die ins Parenchym verfolg-
baren Marksinus sind mäßig erweitert. Um vereinzelte Sekundärzentren sieht man Zellauflockerung. Das Endothel der postkapillären Venen ist erhöht und vergrößert.

c) Die Lymphknoten der Serie C sind nach 20 Toxoplasmininjektionen (= 60 Tagen) auf das höchste aktiviert. Neben der Verminderung kleiner Lymphozyten besonders in der Rinde finden sich hier kleinstherdige reticulumzellige Proliferate in größerer Anzahl. Die Marksinus sind erweitert und in den Marksträngen sind Fibroblastenproliferationen erkennbar. Der Prozentsatz von Plasmazellen, groß- und doppelkernigen Reticulumzellen sowie von Übergangszellen ist besonders groß. In den Sekundärzentren laufen Mitosen ab, und sie haben einen Lymphozytenwall. Eosinophile und Mastzellen sind in noch normaler Anzahl vorhanden, ebenso neutrophile Leukozyten. Die postkapillären Venen haben einen Lymphozytenwall, einige kleine Rundzellen scheinen diapedetisch die Gefäßwand zu durchdrin-

gen. Das Endothel der postkapillären Venen ist besonders hoch, vergrößert und wird von zylindrischen, zytoplasma-reichen Zellen gebildet, die zum Teil mehrschichtig angeordnet sind. Das Gefäßlumen ist dadurch verengt.

d) Die Lymphknoten der Serie D nach 30 Toxoplasmininjektionen (= 90 Tagen) sind weiterhin in Mark und Rinde auf das höchste reaktiv verändert. Bei einigen Organen sind die Randsinus erweitert. Die Sekundärknötchen mit großblasigen Zellen im Zentrum sind wallartig oder kappenförmig von Lymphozyten umgeben. Mark- und Rindenparenchym sind durch Fibroblastenproliferation vergrößert. Die kleinen Rundzellen sind insgesamt, besonders in der Rinde vermindert. Es herrschen große Zellformen vor. Eosinophile, neutrophile Leukozyten und Mastzellen sind in normaler Anzahl vorhanden. Es sind Reticulumzellproliferationen in Herdchen von 3 - 5 Stück sichtbar. Die postkapillären Venen sind von Lymphozytenwällen umgeben, ihre Endothelien sind hoch, vergrößert und teilweise mehrschichtig.

e) Die Lymphknoten der Serie E nach 40 Toxoplasmininjektionen (120 Tagen) zeigen wieder eine Verminderung der kleinen Rundzellen, die jedoch nicht mehr so ausgeprägt ist wie in Serie C und D. Plasmazellen treten weiterhin vermehrt auf. Es sind nur vereinzelt kleine Sekundärknötchen auszumachen. In Rinde und Mark überwiegen große Rundzellen mit mehr oder weniger starker plasmatischer Basophilie. Es treten vermehrt große, dunkle Zellen auf, die voll mit Granula sind und als Mastzellen differenziert werden. Der Gehalt an Mastzellen und Eosinophilen ist an die obere Grenze der Norm verschoben. Das lymphoreticuläre Gewebe ist mäßig aktiviert, die Markstränge sind nicht wesentlich vom Normalen abweichend. Die Sinus sind nicht wesentlich erweitert. Das Endothel der postkapillären Venen ist niedriger als in den vorigen Serien. Es ist nicht mehr mehrschichtig, die Zellen sind nicht zylindrisch, eher

kubisch und nur mäßig zytoplasmareich. Im Endothel laufen keine Mitosen ab. Die Postkapillaren sind von Lymphozyten geringerer Dichte umgeben. Die Gefäßlumina scheinen nur noch wenig verengt.

f) Die Milzen der Serien A - E weisen nach 7 - 40 Toxoplasmininjektionen (= 21-120 Tagen) wechselnd starke, unspezifische Aktivierungen auf. Diese Aktivierung ist in der Serie C (= 20 Injektionen) und in der Serie D (= 30 Injektionen) am stärksten und wird in der Serie E (= 40 Injektionen) rückläufig. Als Zeichen der Aktivierung finden sich breite Übergangszonen und die Pulpastränge sind unspezifisch aktiviert. Die Aktivierungszeichen sind diffus über das gesamte Organ verteilt und betreffen die rote und die weiße Pulpa. Vereinzelte bräunlich-gelbe, pigmentartige Einlagerungen sind Artefakte, die aus der Fixationstechnik resultieren. Die Milzen nahezu aller infizierter Tiere weisen Amyloideinlagerungen wechselnden Umfangs auf. Die beginnende Amyloidose zeigt sich perifollikulär und ist häufig rosenkranzartig angeordnet. Im späteren Versuchsstadium liegt das Amyloid sehr ausgedehnt in der roten Pulpa, wo mit der Amyloidablagerung eine numerische Atrophie von Lymphozyten, Übergangs- und Plasmazellen sowie von Reticulumzellen verbunden ist. Die wenigen Organe ohne Amyloid weisen eine vermehrte Aktivierung auf. Häufig ist das Amyloid wallartig um die Follikel angeordnet, teilweise sind die Einlagerungen straßenförmig ins Parenchym verfolgbar. In den Amyloidablagerungen sind vereinzelt verdämmende Zellen. Bei diffuser Verteilung des Amyloids sind die Interzellularabstände verbreitert.

Serie

A	Von 6 Tieren weisen 5 Amyloid auf,	1 Tier nur perifollikulär
B	Von 6 Tieren weisen 5 Amyloid auf,	alle perif. + pulpär
C	Von 6 Tieren weisen 4 Amyloid auf,	alle perif. + pulpär
D	Von 29 Tieren weisen 25 Amyloid auf,	7 Tiere nur perif.
E	Von 18 Tieren weisen 14 Amyloid auf,	3 Tiere nur perif.

Ergebnisse bei den Kontrolltieren:

a) Serie C (20 Injektionen)

- 1) nur infiziert: Die Lymphknoten sind wechselnd stark aktiviert. Die Zahl der kleinen Lymphozyten ist jedoch größer als bei den mit Toxoplasmin behandelten Tieren. Das Endothel der postkapillären Venen ist etwas erhöht und vergrößert, jedoch nicht in dem Ausmaß wie bei den toxoplasminbehandelten Tieren. Die Milzen sind aktiviert und haben fast alle Amyloideinlagerungen wechselnden Ausmaßes.
- 2) nicht infiziert: Diese Präparate weisen keine charakteristischen Veränderungen von normalen Lymphknoten auf.
Die Milzen sind nicht aktiviert.
- 3) nicht infiziert + NaCl (0,9%): Bei wenigen Tieren findet man geringe Anzeichen einer unspezifischen Aktivierung.
- 4) infiziert + NaCl (0,9%): Das Bild der Lymphknoten entspricht dem der nur infizierten Tiere (siehe 1)).

b) Serie E (40 Injektionen)

- 1) nur infiziert: Im Gegensatz zu den toxoplasminbehandelten Tieren überwiegen die kleinen Lymphozytenformen, besonders im Bereich der Sinus. Die Endothelien der postkapillären Venen sind erhöht und vergrößert.
Die Milzen sind unspezifisch aktiviert und haben fast alle Amyloidablagerungen.

- 2) nicht infiziert: Lymphknoten und Milzen weisen keine charakteristischen Abweichungen vom normalen Befund auf.
- 3) nicht infiziert + NaCl (c, 9%): Lymphknoten zeigen bei wenigen Tieren Anzeichen einer geringgradigen, unspezifischen Aktivierung.
- 4) infiziert + NaCl (o, 9%): Das Bild der Lymphknoten entspricht im wesentlichen dem der nur infizierten Tiere (siehe 1)).
Die Milzen sind unspezifisch aktiviert und haben in hohem Prozentsatz Amyloideinlagerungen.

Diskussion und Schlußfolgerungen

Desensibilisierungsversuche durch Applikation steigender Antigendosen sind schon 1949 von FRENKEL durchgeführt worden, ausgehend von dem Gedanken, daß im Körper durch die Infektion mit *Toxoplasma gondii* eine hyperergische Situation zum Entstehen gebracht und unterhalten werde, die dem Organismus oder bestimmten Organen mehr Schaden zufüge als die spezifische Erregertoxizität. Diese Annahme kann als Erklärung für die Unzulänglichkeit der Therapie mit Chemotherapeutika (Sulfonamide, Pyrimethamin), die pseudo - zystische und zystische Erregerformen unbeeinträchtigt lassen, herangezogen werden. Die Möglichkeit, daß die verbleibenden, intrazellulären Formen des Erregers eine Antigen-Antikörperreaktion in Gang bringen und unterhalten, muß in Betracht gezogen werden. Sie würde auch die relativ erfolglose Therapie besonders der chronischen Toxoplasmoseformen erklären. Obwohl die Mechanismen dieser Reaktion nur teilweise geklärt sind, liegt der Versuch einer Desensibilisierungstherapie auf der Hand, zumal der angewandten Chemotherapie offensichtlich Grenzen gesetzt sind. Erfolge einer Desensibilisierungstherapie könnten dann als Beweis für die allergische Grundlage der Erkrankung gewertet werden.

Das Abschwächen und Beseitigen allergischer Reaktionen durch Zuführung steigender Dosen des spezifischen Antigens ist im Rahmen diverser Krankheitsbilder eine anerkannte Therapie, die jedoch nicht unproblematisch ist. So sind schockähnliche, überschießende Reaktionen sowie kurze Dauer des Anergiezustandes nur einige der auftretenden Probleme.

Auch die Desensibilisierungstherapie mit Toxoplasmin ist nicht unumstritten geblieben. Schon bei Durchführung der intradermalen Testung können folgende Nebenwirkungen auftreten: starke Hautreaktion, erhöhte Temperaturen, Unwohl-

sein, Kopfschmerzen und Anschwellen und Schmerzhaftigkeit der subkutanen Lymphknoten. Diese Symptome haben große Ähnlichkeit mit den bei klinischen Erkrankungen beschriebenen, so daß sich die Frage der Eignung des Toxoplasmins als Therapeutikum immer wieder erhob. Tatsächlich sind die Ergebnisse der von verschiedenen Untersuchern durchgeführten Therapieversuche mittels Desensibilisierung sehr divergierend.

Es wurden z.B. von JIRA, JIROVEC et al. eindrucksvolle Erfolge in relativ hohem Prozentsatz der Behandelten erzielt (Negativwerden des IDT, Verschwinden von Lymphknotenschwellungen, keine Rezidive bei chronischen Entzündungen im Augeninnern, bei rezidivierend abortierenden Frauen die Geburt eines gesunden Kindes, markante Besserung subjektiver Beschwerden).

Andere Untersucher kamen dagegen zu dem Ergebnis, daß die Therapie mit steigenden Antigendosen nicht nur wirkungslos, sondern sogar gefährlich sei und nicht im Sinne einer Desensibilisierung, sondern gegenteilig als Sensibilisierung wirksam werde. (KABELITZ fand bei insgesamt 21 Patienten, daß ein ursprünglich positiver IDT in keinem Fall eindeutig negativ wurde, die serologischen Antikörperreaktionen unter der angeblich desensibilisierenden Therapie sogar einen Anstieg um wenigstens eine Titerstufe sowohl im SFT als auch bei der KBR zeigten. Im Blutbild wurden in 50 % der Fälle Lymphozytosen festgestellt, ebenso eine häufige Zunahme der Eosinophilen). Einige Autoren (FELDMANN, HANSEN, SIIM) lehnen eine Antigenzufuhr, und sei es nur im IDT, während der Gravidität aus Furcht vor Spontanaborten ab. ALEXANDER führte 1966 nach erfolgloser Chemotherapie an 17 Patienten Desensibilisierungsversuche durch. Dabei traten bei 2 Patienten Lymphknotenvergrößerungen auf. In daraufhin von RUTSCH durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen an toxoplasmosisfreien Mäusen fand sich nach einmaliger Injek-

tion von Toxoplasmin in relativ hohen Dosen (je 1 ml in den Verdünnungen 1:100 000, 1:200 000, 1:1 000 000, 1:10 000 000) eine Größenzunahme der Lymphknoten aufgrund einer reaktiven Abwandlung des Parenchyms. Es bildete sich eine kleinstherdige Reticulozytose aus, wie sie bei der menschlichen Lymphknotentoxoplasmose beschrieben worden ist (LENNERT, 1963). In den daraufhin von uns durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen über die Wirkung des Toxoplasmins auf toxoplasmainfizierte Mäuse, insbesondere auf deren lymphoreticuläres System (Lkn. und Milzen), unter den genauen Bedingungen einer Desensibilisierungstherapie beim Menschen über 120 Tage = 40 Injektionen zeigten sich folgende Ergebnisse:

Lymphknoten

Die Lymphknotengewichte der infizierten Tiere stiegen unter der Toxoplasminbehandlung ständig an, jedoch nicht gleichmäßig, sondern schubweise. Die Kurve der Gewichtszunahme war zwischen der Serie C (20 Injektionen) und Serie D (30 Injektionen) am steilsten, um danach auffällig zu verflachen.

Im Vergleich mit den Kontrolltieren fällt auf, daß die Lymphknoten der nicht infizierten, normalen Kontrolltiere nach 40 Injektionen ein dem der toxoplasminbehandelten infizierten Tiere sehr ähnliches Gewicht aufwiesen, wohingegen die Lymphknotengewichte der unbehandelten infizierten Tiere erheblich über dem der behandelten liegen. In der Serie C (20 Injektionen) ist das Lymphknotengewicht der nur infizierten Tiere dagegen geringer als das der toxoplasminbehandelten.

Diese Ergebnisse zeigen im histologischen Vergleich eine gewisse Übereinstimmung: Zur Zeit des größten Gewichtsanstieges zeigen die Organe maximale Aktivierungszeichen wie Verminderung der Zahl kleiner Lymphozytenformen, Erweite-

rung der Sinus, kleinstherdige Reticulozytosen, Fibroblastenproliferation, Vermehrung der Zahl der Sekundärzentren, vermehrtes Auftreten von Plasmazellen und deren Vorstufen, wallförmige Lymphozytenkonzentrationen um die postkapillären Venen herum und als wichtigstes Zeichen die exzessive Erhöhung und Vergrößerung des Endothels der postkapillären Venen mit vermehrt ablaufenden Mitosen. Die infizierten Kontrolltiere ohne Toxoplasminbehandlung zeigen diese äußerste Aktivierung nicht.

Nach 40 Injektionen werden jedoch ein Teil dieser Aktivierungszeichen stark rückläufig, besonders die Endothelien der Gefäße zeigen im Gegensatz zu den nur infizierten Tieren einen eindeutigen Rückgang der Proliferation.

Beurteilung: Aus den parallel laufenden gewichtsmäßigen und histologischen Befunden geht hervor, daß unter der Toxoplasminwirkung Lymphknoten nach 60 - 90 Versuchstagen auf das Höchste aktiviert werden, daß diese Aktivierung jedoch danach zugunsten einer gewissen Desaktivierung = Normalisierung zurückgeht. Daraus folgern wir, daß der eigentliche Desensibilisierungsvorgang erst nach länger als 90 Tage dauernder Therapie einsetzt.

Milz

Die Milzgewichte verhalten sich im Verlauf des Versuchs uncharakteristisch. Auffällig ist lediglich das Absinken zum relativ sehr niedrigen Gewicht nach 120 Tagen, das mit dem ermittelten Durchschnittsgewicht der gesunden Kontrolltiere fast identisch ist und erheblich unter dem Durchschnittswert zu Beginn des Versuches liegt. Die Milzgewichte der nur infizierten, nicht toxoplasminbehandelten Tiere ist gegenüber normalen Tieren deutlich erhöht.

Histologisch fällt bei allen infizierten Tieren eine unspezifische Aktivierung des Organs auf, die jedoch zwischen Serie C (20 Injektionen) und Serie D (30 Injektionen) besonders ausgeprägt, in der Serie E (40 Injektionen) jedoch nur noch geringgradig vorhanden ist.

Bei fast allen infizierten Tieren gleich, ob mit oder ohne Therapie, finden sich wechselnd starke Amyloideinlagerungen. Die nicht infizierten Kontrolltiere sind in dieser Hinsicht alle negativ.

Beurteilung: Das Gewicht der Milzen ist nach 120 Tagen Therapie mit Toxoplasmin mit dem der nicht infizierten gesunden Tiere fast identisch, wie auch die Aktivierungszeichen nur noch geringgradig vorhanden sind. Vorher war auch hier eine verstärkte Aktivierung eingetreten. Es liegt daher der Schluß nahe, daß die Toxoplasmintherapie nach vorübergehender Aktivierung gegenteilig wirksam ist.

Die Bildung von Amyloid bei infizierten Tieren stellt einen überraschenden Befund dar, der möglicherweise ein neuer Ansatzpunkt über das Wesen der Krankheit und die Auseinandersetzung des Körpers mit ihr sein kann.

Zusammenfassung

200 sechs Wochen alte weiße Mäuse des NMRI-Stammes mit einem Durchschnittsgewicht von 20 g wurden mit Toxoplasma gondii infiziert, indem jedem Tier 1 ml einer 20 - 30 Zysten enthaltende Gehirnbreiemulsion in steriler physiologischer NaCl-Lösung intraperitoneal appliziert wurde. In den nächsten zwei Monaten starben 87 Tiere = 43,5 % infolge der Infektion, in den folgenden vier Monaten trotz Injektionstrau-
ma nur 33 = 16,5 %.

Zwei Monate nach der Infektion wurde den Tieren jeden 3.Tag 1 ml der mit steriler NaCl-Lösung verdünnten Toxoplasminstamm-
lösung in steigender Konzentration subkutan in die Nähe der Bauchwandlymphknoten appliziert, entsprechend dem von der Fa.Heyl für die therapeutische Desensibilisierung des Menschen herausgegebenen Schema. Bei einem Durchschnittsgewicht der Mäuse von 20 g wurde adäquat einem menschlichen Durchschnittsgewicht von 60 kg zusätzlich um den Faktor 3000 verdünnt. Die Versuchsdauer betrug 120 Tage = 40 Injektionen. Die Tötung der Tiere erfolgte nach folgendem Schema:

Serie	Anz.d.Tiere	Zahl d.Inj.	Tage
A	6	7	21
B	6	14	42
C	9	20	60
D	29	30	90
E	30	40	120
	80		

Von den 80 infizierten Tieren, die zur Auswertung gelangten, dienten 13 als Kontrolltiere, die nicht infizierten Tiere wurden in einem besonderen Raum gehalten.

Der Nachweis der Infektion erfolgte durch SFT, KBR und direkten Zystennachweis. Er war bis auf zwei fragliche Fälle positiv.

Lymphknoten und Milzen wurden gewogen und histologisch untersucht.

Die Lymphknotengewichte wiesen mit steigender Menge applizierten Toxoplasmins eine ständige Zunahme auf, die jedoch nicht linear, sondern schubweise verlief. Die stärkste Gewichtszunahme erfolgte zwischen dem 60. und 90. Tag der Desensibilisierung und stieg danach nur noch unwesentlich. Im Vergleich mit den Kontrolltieren fiel auf, daß die Lymphknoten der nicht infizierten Tiere nach 40 Injektionen ein sehr ähnliches Gewicht dem der toxoplasminbehandelten aufwiesen, wogegen die Lymphknotengewichte der unbehandelten infizierten Tiere erheblich über dem der behandelten liegen. In der Serie C (20 Injektionen) ist das Lymphknotengewicht der nur infizierten Tiere geringer als das der toxoplasminbehandelten.

Die Lymphknoten der Serie A (7 Injektionen = 21 Tage) erschienen histologisch vermehrt aktiviert. Am auffallendsten waren die vermehrten Reticulum- und Plasmazellen, die Zahl der kleinen Rundzellen war besonders in den Randsinus vermindert, das Endothel der postkapillären Venen war erhöht und vergrößert, es fanden sich kleinstherdige Reticulozytenproliferationen.

Das histologische Bild der Serie B (14 Injektionen = 42 Tage) entspricht im wesentlichen dem der Serie A.

Die Lymphknoten der Serie C (20 Injektionen = 60 Tage) befanden sich im Zustand höchster Aktivierung. Neben den vorher beschriebenen Veränderungen zeigte sich jetzt eine Vermehrung der Sekundärzentren, Erweiterung der Marksinus, Fibroblastenproliferation in den Marksträngen, außerordentlich hohe Proliferation des Endothels der postkapillären Venen, die z.T. wallförmig von Lymphozyten umgeben sind.

Die Serie D (30 Injektionen = 90 Tage) entspricht im wesentlichen der Serie C.

Bei den Lymphknoten der Serie E (40 Injektionen = 120 Tage) sind die reaktiven Veränderungen gegenüber den vorhergehenden Serien zurückgegangen. Es sind kaum Sekundärknötchen auszumachen. Das Endothel der postkapillären Venen ist niedriger als in den Organen der vorigen Serien.

Das histologische Bild der Milzen weist eine unspezifische Aktivierung auf, die besonders in den Serien C und D auffällt, dagegen in der Serie E rückläufig ist. Bei den infizierten Kontrolltieren ohne Toxoplasmintherapie traten Aktivierungserscheinungen auf, die in der Serie C geringer, in der Serie E ausgeprägter waren. Lymphknoten und Milzen der nicht infizierten Tiere waren normal. Fast alle infizierten Tiere wiesen Amyloidablagerungen auf (s.Tab.13).

Aus den parallel laufenden gewichtsmäßigen und histologischen Befunden geht hervor, daß unter der desensibilisierenden Toxoplasmintherapie die Lymphknoten und Milzen der NMRI-Maus nach 60 - 90 Versuchstagen (20 - 30 Injektionen) auf das höchste aktiviert wurden, daß diese Aktivierung sich danach jedoch zurückbildet. Daraus folgern wir, daß der eigentliche Desensibilisierungsvorgang erst nach 90 Tage dauernder Therapie zu erwarten ist.

Leider konnte die Therapie beim Menschen nicht so lange durchgehalten werden, da z.T. erhebliche Nebenwirkungen auftraten.

Tabelle 4 Lymphknotengewichte infizierter Tiere
nach Toxoplasmininjektion (mg)

Serie A(7 Inj.)		B(14 Inj.)		C(20 Inj.)		D(30 Inj.)		E (40 Inj.)	
re	li	re	li	re	li	re	li	re	li
3,0	2,5	3,0	3,7	6,4	4,7	3,0	2,2	5,8	4,6
1,5	1,6	2,6	1,8	3,5	2,8	6,7	4,3	7,5	7,0
1,7	4,2	5,0	5,4	3,6	3,4	8,8	9,1	7,5	7,0
1,5	1,7	4,1	2,7	4,4	4,9	3,8	5,8	10,5	11,2
4,8	2,7	2,3	5,8	3,2	3,0	5,4	5,4	5,5	5,4
2,3	2,7	2,4	2,2	2,3	3,3	4,9	6,7	6,2	6,8
						9,3	6,6	6,4	6,0
						6,7	9,4	6,4	4,7
						3,5	4,3	4,5	3,6
						3,4	10,3	6,0	6,0
						5,7	5,5	2,2	2,0
						2,3	2,9	7,0	6,7
						5,0	4,9	7,1	6,9
						4,9	5,0	3,5	7,8
						6,5	4,5	5,4	5,9
						6,2	5,2	5,9	7,2
						5,5	5,5	6,3	4,6
						3,0	5,7		
						11,9	11,7		
						9,3	8,5		
						5,7	7,0		
						7,7	11,8		
						11,5	11,8		
						2,4	3,5		
						4,0	4,0		
						4,1	4,7		
						4,1	3,6		
						7,5	5,6		

Durchschnittsgew.:

A: 2,5

B: 3,4

C: 3,8

D: 6,0

E: 6,2

Tabelle 5 Lymphknotengewichte der Kontrolltiere
nach 60 d (mg)

1) nur infiziert (2 Tiere)

re	li
2,6	6,4
<u>1,0</u>	<u>1,2</u>

Dgew. 2,8

2) nicht infiziert (1 Tier)

re	li
4,4	5,2
<u>4,4</u>	<u>5,2</u>

Dgew. 4,8

3) nicht infiziert + NaCl 0,9% (1 Tier)

re	li
4,4	6,5
<u>4,4</u>	<u>6,5</u>

Dgew. 5,5

4) infiziert + NaCl 0,9% (1 Tier)

re	li
3,1	2,8
<u>3,1</u>	<u>2,8</u>

Dgew. 3,0

Tabelle 6 Lymphknotengewichte der Kontrolltiere
nach 120 d (mg)

1) nur infiziert (5 Tiere)

re	li
23,9	10,0
5,6	5,2
7,0	7,5
4,1	4,1
8,2	6,9
Dgew.	8,3

2) nicht infiziert (8 Tiere)

re	li
4,5	7,2
9,2	7,1
6,7	6,4
5,1	7,1
5,8	5,1
3,0	5,8
5,0	4,7
5,0	6,2
Dgew.	5,9

3) nicht infiziert + NaCl 0,9% (9 Tiere)

re	li
5,5	7,9
3,4	5,4
3,9	4,8
4,6	6,0
5,9	6,8
8,7	9,0
6,9	7,4
4,1	7,5
5,9	5,1
Dgew.	6,0

4) infiziert + NaCl 0,9% (5 Tiere)

re	li
8,1	8,9
4,0	5,5
5,7	4,8
8,9	9,4
8,9	9,0
Dgew.	7,3

Tabelle 7 Milzgewichte infizierter Tiere
nach Toxoplasmininjektion (g)

Serie A(7 Inj.)	B(14 Inj.)	C(20 Inj.)	D(30 Inj.)	E(40 Inj.)
0,183	0,537	0,263	0,192	0,269
0,111	0,314	0,140	0,117	0,176
0,221	0,133	0,109	0,311	0,268
0,285	0,044	(0,670) +)	0,127	0,148
0,439	0,173	0,174	0,252	0,223
0,183	0,496	0,151	0,165	0,119
			0,173	0,170
			0,256	0,169
			0,159	0,144
			0,090	0,145
			0,520	0,201
			0,203	0,193
			0,427	0,110
			0,197	0,157
			0,143	0,185
			0,323	0,105
			0,197	0,231
			0,206	0,183
			(1,200)+)	
			0,164	
			0,272	
			0,146	
			0,201	
			0,316	
			0,147	
			0,159	
			0,135	
			0,438	
			0,126	

Durchschnittsgewichte:

A: 0,237	B: 0,282	C: 0,251	D: 0,254	E: 0,178
----------	----------	----------	----------	----------

^{+) Extremwerte, die als signifikante Ausreißer identifiziert wurden.}

Tabelle 8 Kontrolltiere nach 20 Inj. (Serie C)

1) nur infiziert (2 Tiere)	2) nicht infiziert (1 Tier
0,268	0,165
2. Tier m. Tm verwachsen	
3) nicht infiziert + NaCl 0,9% (1 Tier)	3) infiziert + NaCl 0,9%(1 T
0,175	0,251

Tabelle 9 Milzgewichte der Kontrolltiere
nach 4o Inj. = 12o d (g)

1) nur infiziert (5 Tiere)

o,499
o,124
o,16o
o,124
o,198

Dgew.o,251

2) nicht infiziert (8 Tiere)

o,162
o,249
o,19o
1,138
o,141
o,135
o,1o6
o,253

Dgew.o,172

3) nicht infiziert + NaCl o,9% (9 Tiere)

o,167
o,18o
o,131
o,119
o,128
o,147
o,131
o,154
o,125

Dgew.o,142

4) infiziert + NaCl o,9% (5 Tiere)

o,172
o,4o2
o,355
o,239
o,155

Dgew.o,265

Tabelle 10 Mausgewichte infizierter Tiere nach Toxoplasmininjektion (g)

Serie A (7 Inj.)	B (14 Inj.)	C (20 Inj.)	D (30 Inj.)	E (40 Inj.)
19,4	21,2	20,7	22,5	23,1
15,1	21,7	16,5	21,9	31,8
17,4	15,3	19,0	24,9	26,2
19,5	17,5	22,5	24,3	26,9
16,3	21,6	18,3	26,1	27,0
15,4	16,9	17,2	23,1	28,5
			21,5	25,7
			26,6	29,3
			27,1	28,0
			21,7	29,3
			22,5	27,7
			24,9	20,8
			26,1	27,0
			21,5	28,5
			19,0	26,2
			21,4	23,0
			23,0	26,5
			22,8	30,3
			21,6	
			21,5	
			22,0	
			26,3	
			22,5	
			28,7	
			23,5	
			20,8	
			23,0	
			24,5	
			24,2	

Durchschnittsgewichte:

A: 17,2

B: 19,0

C: 19,0

D: 23,4

E: 27,0

Tabelle 11 Mausgewichte der Kontrolltiere nach 20 Inj. = 60 d (g)

1) nur infiziert (2 Tiere)

18,8

19,2

Dgew. 19,0

2) nicht infiziert (1 Tier)

26,8

3) nicht infiziert + NaCl 0,9%

24,7

4) infiziert + NaCl 0,9%

22,7

Tabelle 12 Mausgewichte der Kontrolltiere
nach 40 Inj. = 120 d (g)

1) nur infiziert (5 Tiere)

27,6
24,2
19,2
18,8
<u>24,4</u>
Dgew. 22,9

2) nicht infiziert (3 Tiere)

28,3
34,5
29,5
31,0
28,3
32,6
27,3
<u>33,3</u>
Dgew. 30,6

3) nicht infiziert + NaCl 0,9% (9 Tiere)

32,0
27,2
25,4
24,7
29,4
43,1
34,3
29,0
<u>37,8</u>
Dgew. 31,4

4) infiziert + NaCl 0,9% (5 Tiere)

28,5
28,0
21,5
27,2
<u>22,3</u>
Dgew. 25,5

Tabelle 13 Verteilung des Amyloids

	<u>Amyloid</u>	<u>perifolliculär</u>	<u>pulpär</u>
<u>Serie A</u>			
Nr.1	-	-	-
2	+	+	+
3	+	+	-
4	+	+	+
5	+	+	+
6	+	+	++
<u>Serie B</u>			
Nr.1	+	+	+
2	+	+	+
3	-	-	-
4	+	+	+
5	+	+	(+)
6	+	++	++
<u>Serie C</u>			
Nr.1	+	+	(+)
2	+	+	(+)
3	+	++	++
4	+	++	++
5	-	-	-
6	-	-	-
<u>Serie D</u>			
Nr.1	+	+	-
2	+	++	++
3	+	+	(+)
4	+	(+)	-
5	+	++	++
6	+	+	(+)
7	+	(+)	-
8	+	(+)	-
9	-	-	-
10	+	+	(+)
11	+	++	++

Tabelle 13 Fortsetzung

	<u>Amyloid</u>	<u>perifolliculär</u>	<u>pulpär</u>
<u>Serie D</u>			
Nr. 12	-	-	-
13	+	++	++
14	+	+	+
15	+	++	++
16	+	+	(+)
17	+	+	+
18	+	++	++
19	+	+	(+)
20	+	++	++
21	+	++	++
22	-	-	-
23	+	+	-
24	+	++	++
25	+	++	-
26	-	-	-
27	(+)	(+)	-
28	+	+	+
29	+	+	+
<u>Serie E</u>			
Nr. 28	+	++	++
29	+	++	++
30	+	(+)	+
31	(+)	(+)	(+)
32	(+)	(+)	(+)
33	-	-	-
34	-	-	-
35	+	++	++
36	+	(+)	(+)
37	+	++	++
38	+	++	++
39	-	-	-

Tabelle 13 2.Fortsetzung

<u>Serie E</u>	<u>Amyloid</u>	<u>perifolliculär</u>	<u>pulpär</u>
Nr. 40	+	(+)	-
41	+	++	++
42	+	(+)	-
43	-	-	-
44	+	++	++
45	+	++	++

I Lymphknotengewichte mit Standarddeviation

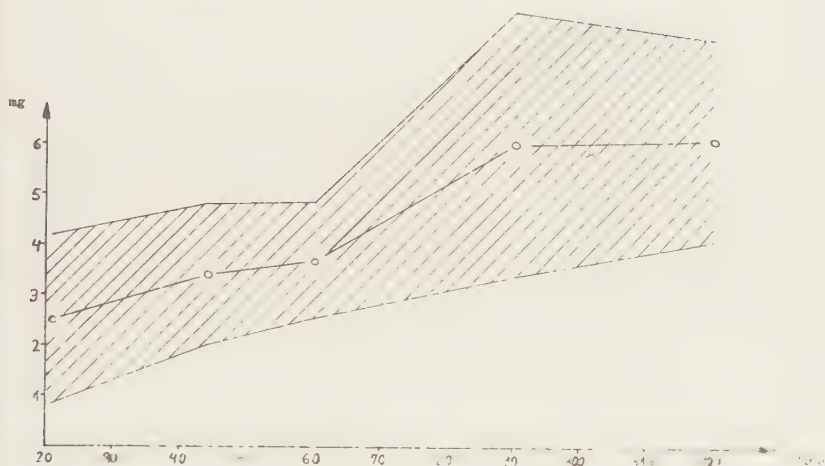


Tabelle zu Kurve I (Lymphknotengewichte (mg))

Serie	A	B	C	D	E
$\bar{X}$	2,51	3,41	3,79	6,01	6,18
S	1,07	1,36	1,12	2,59	1,95
U	42,5	39,8	29,6	43,1	31,6

II Milzgewichte mit Standarddeviation

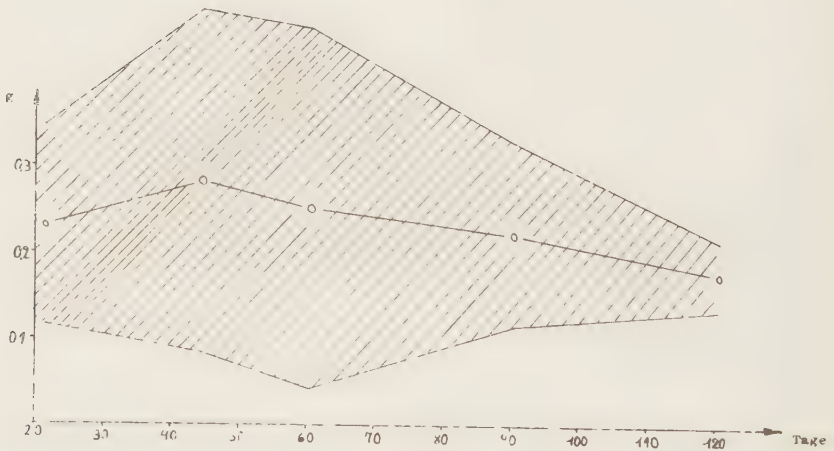


Tabelle zu Kurve II (Milzgewichte (g))

Serie	A	B	C	D	E
$\bar{X}$	0,237	0,282	0,251	0,220	0,177
S	0,114	0,201	0,211	0,105	0,048
U	48,1	71,1	84,2	47,9	27,0

III Mausegewichte mit Standarddeviation

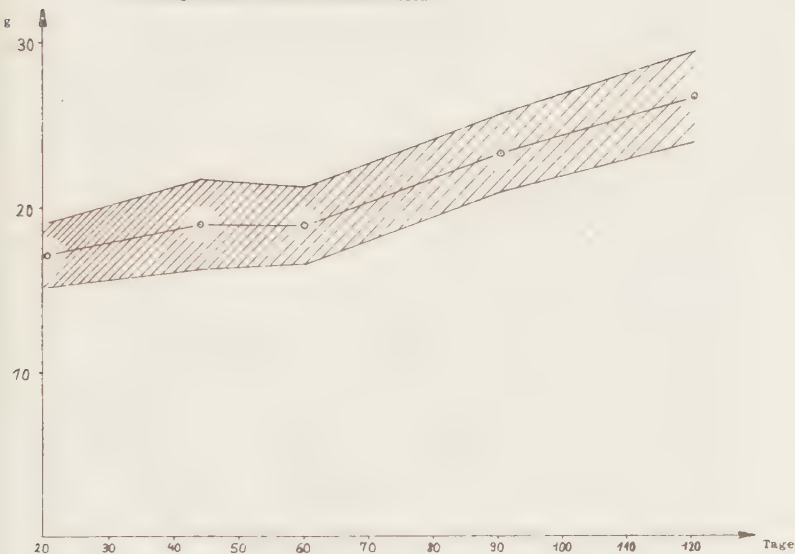


Tabelle zu Kurve III (Mausegewichte (g))

Serie	A	B	C	D	E
$\bar{X}$	17,1	19,0	19,0	23,4	26,9
S	1,93	2,80	2,24	2,20	2,69
U	11,2	14,7	11,7	9,4	9,9

Literaturverzeichnis

1. ALEXANDER, C.M., J.W. CALLISTER
Toxoplasmosis of the Newborn
Arch.Path. 50, 563, 1955
2. ALEXANDER, M.
Die Erwachsenen-Toxoplasmose
Z.ärztl.Fortbild. 54, 32, 1955
3. ALEXANDER, M.
Toxoplasmose
Wissen und Praxis, Heft 35, 1964
4. ALEXANDER, M.
Epidemiologie, Klinik und Therapie der Toxoplasmose
Med.Klinik 65, 283, 1970
5. BACHMANN, F., G. KEISER, A. MARINET
Die erworbene Erwachsenen-Toxoplasmose
Helv.med.Acta 29, 74 u.156, 1962
6. BEVERLEY, J.K.A., C.P. BEATTIE
Glandular Toxoplasmosis.
A Survey of 30 Cases
Lancet II 1954, 379
7. COUVREUR, J., G. DESMONTS
Toxoplasmose acquise mononukleose infectieuse,
Diagnostic différentiel et fréquence respective
Nouv.Rev.Franc.Haemat. 1, 345, 1961
8. ELIAS, M.
Beiträge zur Epidemiologie der Toxoplasmose
Z.fropenmed.Parasit. 17, 87, 1963

9. ESSBACH, H.

Die Toxoplasmose des Menschen
Verh.dtsch.Ges.Path., 40.Tagung, Düsseldorf 1956

10. EYLES, D.E., N.COLEMAN

An Evaluation of the Curative Effects of Pyrimethamine
and Sulfadiazine, alone and in Combination, on Experimental Mouse Toxoplasmosis

Antibiotics and Chemotherapy 5, 529, 1955

11. FALK, W., R.WALTERSDORFER-HINRICHS

Betrachtungen zur Diagnose und Differentialdiagnose
der Lymphknoten-Toxoplasmose im Kindesalter

Ann.paediat. 201, 349, 1963

12. FRENKEL, J.K.

Dermal Hypersensitivity to Toxoplasma Antigens
(Toxoplasmins)

Proc.Exper.Biol.and Med. 68, 634, 1948

13. FRENKEL, J.K., C.THOMAS, T.L.NELSON, L.JACOBS

Status of Aureomycin Treatment of Primates with
Antibodies to Toxoplasma

Zbl.Bakt.I.Org. 161, 390, 1954

14. FRENKEL, J.K., R.W.WEBER, M.N.LUNDE

Acute Toxoplasmosis

J.amer.med.Ass. 173, 1471, 1930

15. GENZ, H.

Die sozialhygienische Bedeutung der Toxoplasmose
Thieme Verlag, Stuttgart 1960

16. HANSEN, K.

Allergie

Thieme Verlag, Stuttgart 1957

17. HELLBRÜGGE, T.

Koninatale Toxoplasmose

Werkverlag Dr.E.Banaschewski, München 1957

18. JACOBS, L.
Propagation, Morphology and Biology of
Toxoplasma
Ann.N.Y.Acad.Sci. 64, 154, 1956
19. JIRA, J., O. JIROVEC, F. FENCL, R. BLAHA, V. BOZDECH
Desensibilisierungsversuche mit Toxoplasmin
Z. ärztl. Fortb. Jena, 57, 933, 1963
20. JIROVEC, O., J. JIRA, V. SCHUHOVA, V. BOZDECH
Studium mit dem Toxoplasmin test II.
Vergleich von Toxoplasma-Antigenen verschiedener
Herzkunft. Beziehungen zwischen Toxoplasmin- und
Tuberkulintest. Koinzidenz der Toxoplasmoseteste
Zbl. Bakt. I. Orig. 175, 141, 1959
21. JIROVEC, O., J. JIRA, V. FUCHS, R. PETER
Studium mit dem Toxoplasmin test I
Zbl. Bakt. I. Orig. 169, 129, 1957
22. JIROVEC, O., J. JIRA
Studium mit dem Toxoplasmin test III
Zbl. Bakt. I. Orig. 181, 110, 1961
23. JIROVEC, O.
Ungelöste Probleme der Toxoplasmoseforschung
Z. ges. Hyg. 9, 68, 1963
24. KABELITZ, H. J.
Klinik der erworbenen Toxoplasmose
in: Kirchhoff, H. und H. Kräubig, Toxoplasmose
Thieme Verlag, Stuttgart 1966
25. KABELITZ, H. J.
Klinik, Hämatologie, Serologie, Therapie und
Differentialdiagnose der Lymphdrüsentoxoplasmose
Dtsch. Arch. klin. Med. 206, 583, 1960
26. KABELITZ, H. J.
Diagnostische Bedeutung und klinische Auswertung
der Toxoplasmose-Seroreaktionen und des Toxoplasmin-
Hauttest
Z. Tropenmed. Parasit. 11, 287, 1960

27. KABELITZ, H.J.
Die erworbene Toxoplasmose, klinische und serologische Beobachtungen bei akuten und chronischen Formen
Münch.med.Wschr. 24, 1043, 1959
28. KABELITZ, H.J.
Therapie der Toxoplasmose
Münch.med.Wschr. 26, 1127, 1959
29. KANZOW, U., R.LENZ
Lymphknoten-Toxoplasmose
Med.Welt 30, 1601, 1964
30. KELLER, W., O.VIVELL
Über die klinische und epidemiologische Bedeutung des Antikörpernachweises gegen das Toxoplasma gondii mit dem Sabin-Feldman'schen Farbstest
Z.Kinderheilk. 71, 42, 1952
31. KÖHN, K.
Kurze medizinhistorische Studie zum Thema Toxoplasmose
Ärztl.Wschr. 7, 65, 1952
32. KUNERT, H., H.JÜPTNER
Untersuchungen über das Vorkommen der Toxoplasmose Geburtsh.und Frauenhk. 12, 910, 1952
33. LINCK, K.
Zur Frage der Spezifität der Seroreaktionen auf Toxoplasmose
Mschr.Unfallheilk. 63, 422, 1960
34. LENNERT,
Handbuch d.spez.path.Anat.u.Histol.
Erster Band, dritter Teil, Bandteil A Cytol.und Lymphadenitis, 356, 1963
35. LAYS, J. Versuche zur Toxoplasminbehandlung bei chronischen Toxoplasmosen
Inaugural.Diss. FU Berlin 1971

36. MASSHOFF, W., B. FROSCHE

Untersuchungen über den Reaktionsablauf im
Lymphknoten
Virchows Arch. path. Anat. 331, 666, 1958

37. MOHR, W.

Die Toxoplasma-gondii-Infektion als latente
Infektion und akute Krankheit
Verh. dtsch. Gesell. Med. 60, 611, 1954

38. PETERS, H.

Serologische Untersuchungen mit dem Farbstest nach
Sabin-Feldman zur Erkennung einer menschlichen
Toxoplasmose
Inaug. Diss. Med. Fak. Bonn, 1951

39. PIEKARSKI, G., H. v. THORNE

Zur Parasitologie, Pathologie und Serologie
tödlicher Infektionen mit Toxoplasma gondii
Klin. Wschr. 28, 606, 1950

40. PIEKARSKI, G., A. WESTPHAL

Grundlagen und Voraussetzungen für den Toxoplasma-
Farbstest nach Sabin und Feldman
Ärztl. Wschr. 6, 249, 1951

41. PIEKARSKI, G.

Über die Bedeutung der serologischen Ergebnisse
für die Erkennung einer Toxoplasmose
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 60, 614, 1954

42. PIEKARSKI, G.

Zur Diagnostik der Toxoplasmose
Münch. med. Wschr. 102, 842, 1960

43. PIRINGER-KUCHINKA, A.

Über die Lymphadenitis toxoplasmotica
Münch. med. Wschr. 102, 1657, 1960

44. PIRINGER-KUCHINKA, A., I. MARTIN, O. THALHAMMER

Über die vorzüglich cervico-nuchale Lymphadenitis mit
kleinherdiger Epitheloidzellwucherung
Virchows Arch. path. Anat. 331, 522, 1958

45. ROTH,F., G.PIEKARSKI
Über die Lymphknotentoxoplasmose der Erwachsenen
Virchows Arch.path.Anat. 332, 181, 1959
46. RUTSCH,W.
Wirkung von Toxoplasmin auf Lymphknoten und Milz
der weißen Maus
Inaug.Diss. FU Berlin, 1968
47. SABIN,A.B., P.K.OLITZKY
Toxoplasma and Obligate Intracellular Parasitism
Science 85, 336, 1937
48. SAXEN,L., E.SAXEN, A.TENHUNEN
The Significance of Histological Diagnosis in
Glandular Toxoplasmosis
Acta path.microbiol.scand. 56, 284, 1962
49. SIIM,J.C.
Acquired Toxoplasmosis. Report of Seven Cases
with Strongly Positive Serologic Reactions
J.amer.med.Ass. 147, 1641, 1951
50. SIIM,J.C.
Klinik und Diagnose der erworbenen Toxoplasmose
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 60, 607, 1954
51. THALHAMMER,O.
Die Toxoplasmose bei Mensch und Tier
Verlag für Med.Wissenschaften W.Maudrich,Wien 1957
52. WEIBER,A.
Klinische und serologische Verlaufskontrollen bei
erworbener Toxoplasmose
Inaug.Diss.FU Berlin, 1966
53. WENZEL,B., H.SICKERT
Zur Lymphadenopathia toxoplasmotica
Z.ges.inn.Med. 19, 276, 1964

54. WERNER, H.

Biologie, Übertragungsweg und Nachweis von
Toxoplasma gondii
Der Internist, Jg.4, Heft 10, 1963

55. WUKETICH, S.

Zur Kenntnis der epitheloidzelligen Reaktion
Wien.klin.Wschr. 127, 1958

Frau Professor Dr.med.M. A l e x a n d e r danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die vielseitige Förderung in Theorie und praktischer Ausführung.

Herrn Professor Dr.med.U. G r o ß, Oberarzt am Pathologischen Institut des Klinikums Steglitz, danke ich für die Hilfe bei Anfertigung und Auswertung der histologischen Präparate.

Herrn Dr.H.W e r n e r, Wissenschaftlicher Direktor am Robert-Koch-Institut Berlin, danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes und fachliche Beratung.

Lebenslauf

=====

Name: Detlev L e r c h
geb.am: 24.1.1943 in Posen
Vater: Herbert Lerch, Bankkaufmann,
1944 in Rußland vermißt
Mutter: Gertrud Anders, geb.Frey, verw.Lerch

Ausbildung: Grund- und Oberschule in Berlin.
Im Sommersemester 1962 als Student der Human-
medizin an der Freien Universität Berlin
eingeschrieben.
Nach 12-semesterigem Studium 1968 Staats-
examen an der Freien Universität Berlin.

Zur Zeit Assistenzarzt auf der Gynäkologisch-Geburtshilf-
lichen Abteilung des Städtischen Auguste-Viktoria-Kranken-
hauses Berlin-Schöneberg.

